

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 200

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'OUABAINÉ D'ARNAUD

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 17 Mai 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. ERNEST BARAIGE

Né le 16 Janvier 1891, à Saint-Vaulry (Creuse)

LIMOGES

IMPRIMERIE COMMERCIALE PERRETTE

7, Cours Jourdan, 7

—
1920

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 200

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'OUABAÏNE D'ARNAUD

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 17 Mai 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. ERNEST BARAIGE

Né le 16 Janvier 1891, à Saint-Vaulry (Creuse)



LIMOGES

IMPRIMERIE COMMERCIALE PERRETTE

7, Cours Jourdan, 7

1920

Dédicace

Nous sommes heureux de pouvoir dédier cette étude à M. le Professeur CLUZET qui veut bien accepter de présider notre thèse, lui témoignant ainsi le prix que nous attachons au grand honneur qu'il nous fait.

A M. le Médecin BONAMOUR, qui nous donna le sujet et qui fut pour nous un guide sûr, un conseiller précieux.

A M. le Docteur IMBERT, pharmacien de première classe, qui voulut bien nous guider dans nos analyses.

Introduction

L'ouabaïne d'Arnaud tend de plus en plus à remplacer les strophantines diverses.

Si toutes agissent sur le cœur de la même façon, chacune a sa toxicité particulière et cela a été la cause d'accidents dont quelques-uns furent malheureusement mortels.

A l'ouabaïne d'Arnaud aucune mort n'est reprochée. Seuls quelques accidents douloureux, tous bénins, provenant d'injections mal faites, lui sont imputables. Plus active que les strophantines, moins ou pas dangereuse, c'est à cela qu'elle doit son succès en thérapeutique cardiaque.

Les indications générales et le mode d'emploi de ce médicament étant connus, M. le médecin des hôpitaux Bonnamour nous suggéra de vérifier l'action physiologique de ce produit.

Ce sont les résultats de ces recherches que nous exposerons, après avoir fait un court historique de l'ouabaïne et des travaux auxquels elle donna lieu.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553213_0143

Historique

En 1882, MM. de Rochebrune et Arnaud eurent à leur disposition du bois d'une apocynée africaine l'acantéra ouabaïo. Cet arbre, qui croît sur les montagnes du Comal, sert aux indigènes de ce pays à préparer un extrait aqueux avec lequel ils empoisonnent leurs flèches.

Cet extrait aqueux, que MM. de Rochebrune et Arnaud préparèrent avec le peu de bois d'ouabaïo qu'ils possédaient, leur permit de faire quelques essais sur des animaux, mais ne leur permit pas d'avoir des résultats intéressants.

Plus riche en acantéra ouabaïo, H. de Varigny et Langlois reprirent ces expériences. Ils en conclurent après expérimentation sur des chiens soumis à l'action du chloral et du curare, que cet extrait aqueux a une action sur le cœur, mais qu'à doses faibles, injectées très lentement, il agit seulement sur la respiration. Ils arrivèrent à obtenir l'arrêt complet de la respiration, le cœur continuant à battre quelques minutes encore. Si, à ce moment, ils faisaient la respiration artificielle, le cœur ne s'arrêtait plus et la respiration reprenait et redevenait normale.

Cette action sur la respiration amena Peray Wild à penser à utiliser l'ouabaïne dans l'asthme et la coqueluche. William Gemmel s'en servit pour 29 cas de coqueluche et arriva aux conclusions suivantes : le principe actif contenu dans la solution aqueuse d'acantéra ouabaïo agit favorablement sur la coqueluche dans toutes ses périodes. La température, le pouls, la respiration baissent sous son influence. L'appétit se relève, l'état général s'améliore, les forces augmentent, le sommeil est calme et tranquille. Gemmel ordonnait l'extrait aqueux d'ouabaïo sous forme de potion.

En 1888, M. le professeur Arnaud parvint à isoler l'ouabaïne, matière cristallisée active, du bois d'acantéra ouabaïo.

A la suite de cette découverte et frappés de l'analogie des formules de la strophantine $C^{32}H^{41}O^{12}$ et de l'ouabaïne $C^{30}H^{40}O^{12}$, MM. Gley et Rondeau reprirent les études physiologiques avec l'ouabaïne obtenue. D'expériences faites sur les chiens soumis préalablement à l'action du curare et du chloral, ils conclurent que la strophantine, tirée du strophantus Kombé, et l'ouabaïne tirée de l'acantéra ouabaïo, agissent essentiellement sur le système nerveux bulbo-médullaire, amenant des troubles cardiaques respiratoires et digestifs. Ils accordent à l'ouabaïne une toxicité double de celle de la strophantine.

Le professeur Arnaud, étudiant les divers genres de strophantus et les principes actifs qu'il en retirait, fut amené à constater l'identité de formule entre les

produits cristallisés actifs, retirés du strophantus glabre du Gabon et de l'acanteria ouabaïo. Il donna donc à ce nouveau glucoside du strophantus glabre le nom d'ouabaïne.

En 1917, MM. les D^{rs} Vaquez et Lutembacher, séduits par l'efficacité des strophantines dans l'insuffisance cardiaque, mais déçus par les accidents survenus, continuèrent l'étude de l'ouabaïne retirée par Arnaud du strophantus glabre du Gabon et arrivèrent à cette conclusion : Le produit d'une cristallisation parfaite, d'une action égale et constante, d'une toxicité pas plus grande que celle du strophantus amorphe, répond aux mêmes indications que la strophantine.

Action Physiologique

Les docteurs Vaquez et Lutembacher, étudiant les strophantus, conclurent qu'ils agissent essentiellement sur la contractibilité et le tonus cardiaque sans agir d'une façon appréciable sur la conductibilité et l'excitabilité.

Nous avons fait de nombreuses expériences sur des lapins, étudiant d'une part l'influence de l'ouabaïne sur la respiration, d'autre part, ses effets sur le cœur au moyen, soit d'un cardiographe de Marey, soit d'un électrocardiographe de Siemens ; enfin son action sur l'élimination urinaire.

CHAPITRE I

Action sur la Respiration

a) Cette action de l'ouabaïne sur la respiration fut la même constante et proportionnelle à la dose injectée dans une douzaine d'expériences. Pour celles-ci, les injections furent faites lentement, d'une durée d'une minute, dans la veine marginale de l'oreille. On débuta par des doses de $1/8$ de milligramme, puis passant par $1/4$, $1/2$ on arriva à $7/8$ de milligramme. Le lapin ne présenta jamais qu'une légère modification de la respiration quant à la fréquence. On constatait, 3 minutes environ après la fin de l'injection, une accélération qui durait entre 5' et 10', puis suivait une période de ralentissement un peu plus longue. Ensuite, la respiration redevenait normale.

b) Dans deux expériences nous avons fait l'injection d'ouabaïne plus vite.

Pour l'une, la quatrième, sur un lapin ayant très bien supporté la fois précédente $7/8$ de milligramme,

nous avons injecté en 10', 1/2 milligramme d'ouabaine.

Pendant l'injection et aussitôt après, tout fut normal, après l'injection, les mouvements respiratoires augmentèrent de fréquence. Cela dura 1' puis surviennent quelques mouvements convulsifs. A partir de cet instant, les mouvements respiratoires deviennent de plus en plus espacés, le lapin faisant de grands efforts pour respirer. Ses muscles respiratoires semblent contractés. Vers la 10^e minute après l'injection, les mouvements respiratoires ont presque disparu. La main étant appliquée dans la région cardiaque, on sent le cœur battre régulièrement mais avec une force et une vitesse anormales. Ces symptômes durent quelques minutes, puis les mouvements respiratoires deviennent de plus en plus fréquents et normaux 21' après l'injection.

Dans une autre expérience, la 10^e avec le même lapin, on lui injecta 7/8 de milligramme d'ouabaine en 5". Pendant l'injection et au début rien d'anormal. Vers la 9^e minute après l'injection, le lapin est pris de mouvements convulsifs. Il fait des efforts inspiratoires en vain. Tous ses muscles sont contractés. Le cœur continue à battre, mais de plus en plus faiblement. Au bout de 3' les muscles se détendent, le cœur ne bat plus, le lapin est mort.

c) Dans une dernière expérience, nous injectâmes 7/8 de milligramme d'ouabaine en une minute et demie environ dans la veine marginale de l'oreille

d'un lapin neuf. Pendant l'injection nous n'avons rien remarqué d'anormal. Environ 1 minute après la fin de celle-ci, les mouvements respiratoires diminuèrent et disparurent, le cœur battait. Au bout de 2 minutes, les mouvements respiratoires ne reparaisant pas, nous avons fait de la respiration artificielle pendant 5 minutes environ, jusqu'à ce que le lapin abandonné à lui-même, respirât. Les mouvements respiratoires, très faibles et peu nombreux à ce moment, augmentèrent de force, de fréquence. Le lapin conserva un essoufflement pendant plus d'une heure.

Ces expériences nous montrent l'action de l'ouabaine sur la respiration.

1) Lorsque les injections intra-veineuses sont faites lentement et lorsque pour la première fois on se sert d'une dose faible, on peut progressivement arriver à injecter des doses considérables chez le lapin (2 fois la dose normale de l'homme) en n'enregistrant que des troubles du rythme, troubles faibles et bénins.

2) Si on fait les injections trop vite, on obtient une contraction des muscles respiratoires puis un arrêt de la respiration qui peut devenir mortel.

3) Si on fait d'emblée une trop forte dose, on obtient les mêmes accidents qu'avec une injection rapide. Arrêt de la respiration et mort si l'on ne fait pas la respiration artificielle avant l'arrêt du cœur.

Au point de vue thérapeutique il est donc très important de retenir ceci : toutes les injections d'ouabaine doivent être faites lentement, la première fois il ne faut faire qu'une dose faible et on ne doit augmenter les doses que progressivement.

CHAPITRE II

Action sur le Cœur

I. — ETUDE DE TRACÉS CARDIOGRAPHIQUES

Plusieurs cardiogrammes pris au cours d'expériences faites en injectant chez le lapin des doses variables d'ouabaine nous ont donné des résultats différents suivant que la quantité d'ouabaine employée ne dépassait pas $1/4$ de milligramme ou qu'elle atteignait ou était supérieure à $1/2$ milligramme.

a) En nous servant de doses de $1/8$ de milligramme, puis de $1/4$ de milligramme, nous avons obtenu des résultats comparables et proportionnés aux doses employées.

Le cardiogramme que nous reproduisons fut obtenu en injectant $1/4$ de milligramme d'ouabaine dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin du poids de 3 kilos 500.

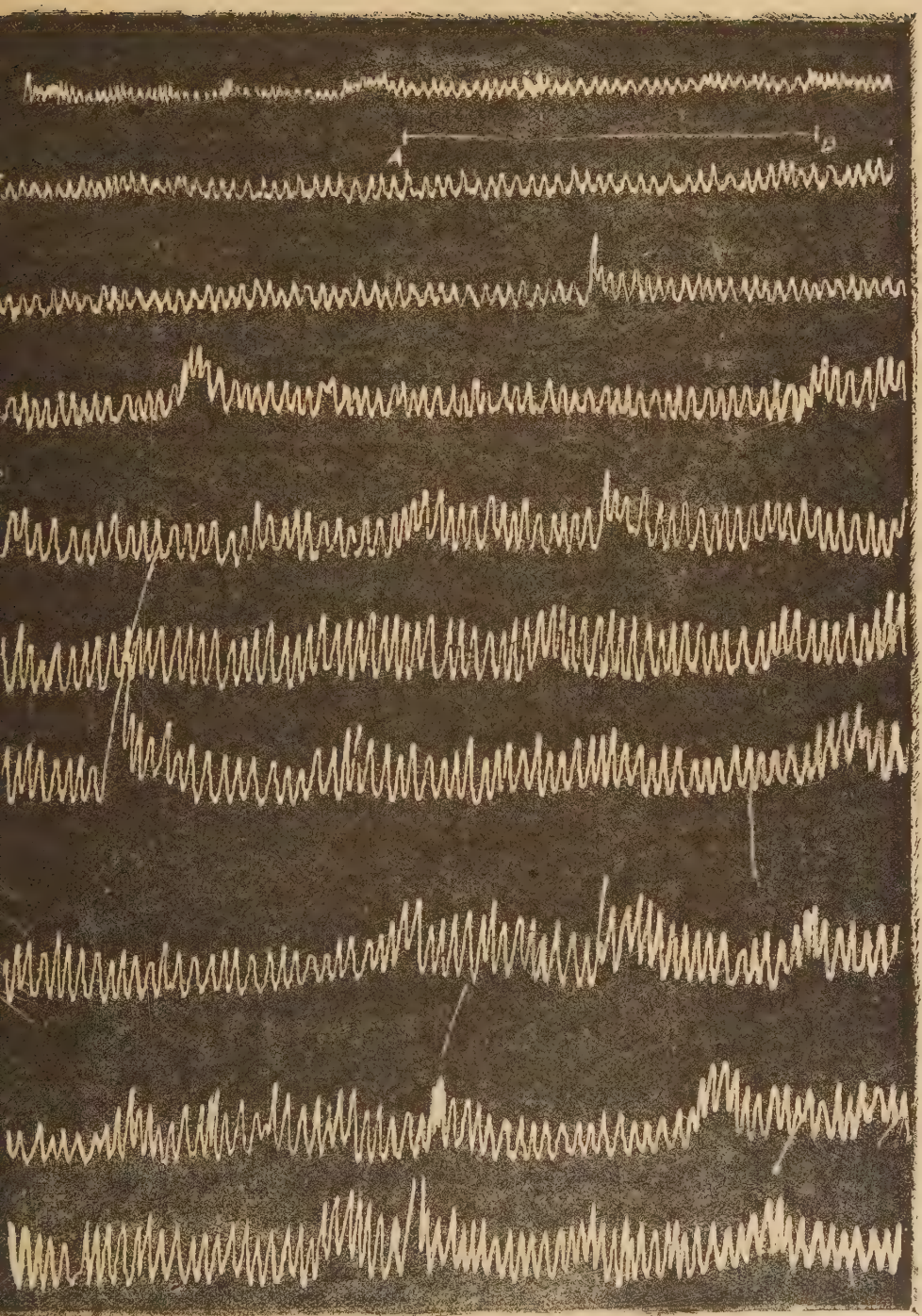
La ligne supérieure représente le tracé obtenu avant l'injection, la lettre A en marque le début, la

lettre B la fin. Les lignes suivantes sont des tracés obtenus à 5 minutes d'intervalle les uns des autres.

Le tableau ci-dessous résume ce que l'examen du tracé nous permet de constater :

	Nombre de pulsations à la minute	Amplitude de ces pulsations
Avant l'injection	110	2 millimètres.
Pendant	80	2 —
5' après.....	66	3,5
10' —	66	4 —
15' —	66	4 —
20' —	64	5,5
25' —	64	8,5
30' —	62	8 —
35' —	64	7 —
40' —	68	7 —
45' —	80	7 —

Nous avons donc avec des doses de $1/8$ à $1/4$ de milligramme une diminution très nette du nombre des pulsations et un renforcement considérable de la force de la systole ventriculaire.



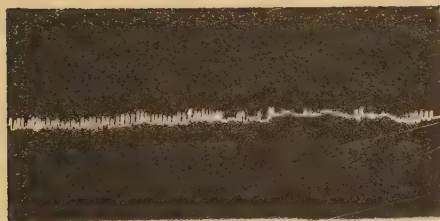
b) Les cardiogrammes obtenus en injectant au moins 1/2 milligramme et jusqu'à 3/4 et 1 milligramme d'ouabaine furent sensiblement pareils.

L'examen d'un cardiogramme obtenu grâce à une injection de 3/4 de milligramme chez un lapin du poids de 3 kilos nous permet d'établir le tableau suivant :

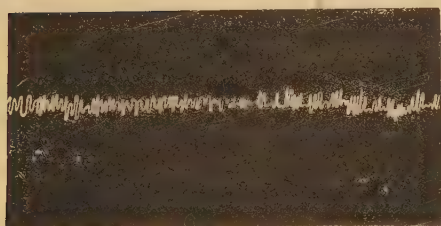
	Nombre de pulsations à la minute	Amplitude de ces pulsations
Avant l'injection...	108	2 millimètres.
Pendant	106	3 —
5' après.....	105	3 ^m Présence d'extra systoles.
10' —	100	4 millimètres.
15' —	100	4 —
20' —	105	6 —
25' —	108	très inégales de 5 mil. à 7 mil.
30' —	108	— de 5 — à 8 —
35' —	109	— de 4 — à 7 —
40' —	107	— de 4 — à 7 —
45' —	105	— environ 7 —

Nous remarquons dans le tracé 25' après l'injection, des sinusoïdes très serrées suivies de poses plus longues laissant croire à des extra-systoles.

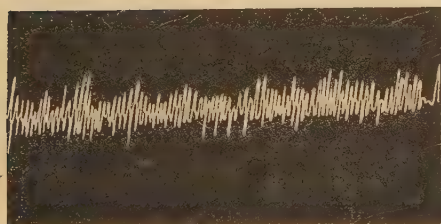
Nous avons donc avec des doses égales ou supérieures à 1/2 milligramme d'ouabaine, une très faible diminution du nombre de systoles, un renforcement de celles-ci à peu près le même qu'avec des doses moins fortes, mais nous avons des extra-systoles.



Tracé : avant l'injection



Tracé 25' après l'injection



Tracé 40' après l'injection

II. — ETUDE DE TRACÉS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

Nous devons ces tracés à M. le Professeur Cluzet qui eut l'amabilité de nous permettre d'assister à ses expériences et dont la science et la haute compétence nous permet de comprendre la valeur de la méthode électrocardiographique.

Avant de parler des résultats, nous allons expliquer le principe de la méthode, faire la description de l'appareil et décrire la technique employée dans nos expériences.

Principe de la méthode électrocardiographique.

Cette méthode repose sur le fait que les parties d'un muscle à l'état de contraction deviennent électronégatives. Par suite, si l'on réunit par un conducteur les portions non contractées du muscle à celles qui le sont de façon à former un circuit électrique, un courant s'établira allant de la portion musculaire non contractée à la portion à l'état de contraction.

En réunissant la base à la pointe du cœur par un système conducteur, la contraction des différentes parties du cœur produira donc dans le circuit des courants électriques. Quand la base se contracte, devenant électronégative, un courant parcourt le circuit, allant de la pointe vers la base ; quand la pointe se contracte, devenant à son tour électro-négative, le courant va de la base vers la pointe.

Le circuit comprend en fait : le cœur, le membre antérieur droit, le membre postérieur gauche, plongeant dans des solutions salines contenues dans deux vases isolés; des électrodes impolarisables réunies par des fils électriques à un galvanomètre à corde d'Einthoven. Les changements électriques qui surviennent dans les différentes parties du cœur s'extériorisent par un tracé à l'aide d'un appareil que nous décrirons :

On établit les connexions de telle façon que tout changement électro-négatif de la base du cœur se traduise sur le tracé par un soulèvement et qu'au contraire tout changement électro-négatif de la pointe se traduise par un abaissement.

Description de l'appareil. — L'appareil de Siemens est composé de deux parties séparées, montées chacune sur un chariot.

L'un de ces chariots supporte, par l'intermédiaire de quatre petites chambres à air, formant coussinets, un galvanomètre à corde d'Einthoven, à fil d'or, portant un miroir ; les coussinets à air ont pour but d'empêcher les trépidations d'agir sur l'équilibre du miroir du galvanomètre.

L'autre chariot porte à la fois l'appareil producteur de lumière et l'appareil enregistreur.

La lumière, produite par une lampe à arc, réduite à l'état de rayon lumineux par une fente, est dirigée sur le miroir du galvanomètre.

Cette lumière après réflexion vient : soit sur un

phénakistoscope tournant qui permet de se rendre compte à la vue des mouvements lumineux, soit impressionner un rouleau de papier au bromure qu'un mouvement à vitesse variable fait passer à cet endroit.

Dans nos expériences, la vitesse du papier était de 30 millimètres à la seconde.

Le laboratoire de physique médicale possède un autre appareil de construction anglaise (Cambridge), dont le galvanomètre à corde est à fil de Quartz et qui enregistre sur des plaques sensibles de 20 centimètres de longueur seulement. Nous avons préféré employer l'appareil de Siemens qui nous donnait des tracés pouvant avoir 10 mètres de long sans interruption et qui nous permettrait par suite d'enregistrer l'électro-cardiogramme pendant toute la durée d'une expérience.

Technique employée dans nos expériences. — On commençait par couper ras les poils de la patte antérieure droite et de la patte postérieure gauche du lapin, de manière à ce que les poils ne recouvrent plus la peau et qu'elle puisse se trouver en contact étroit avec les solutions salines.

Le lapin était ensuite fixé sur une gouttière, attaché solidement, de manière à lui empêcher tout mouvement, puis placé de telle sorte qu'il eût ses jambes rasées, chacune dans un des deux vases attachant aux électrodes impolarisables.

Les deux chariots de l'appareil étaient à une dis-

tance de 60 centimètres. On réglait leurs positions de manière à ce que le rayon lumineux parti de la lampe à arc après réflexion sur le miroir du galvanomètre vînt sur le phénakistoscope.

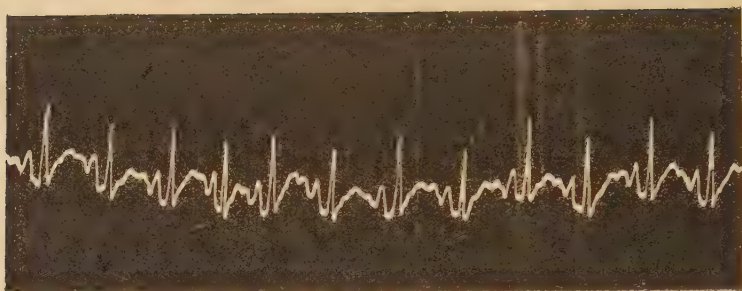
On prenait un tracé avant l'injection, en réglant à 30 millimètres à la seconde le déroulement du papier sensible.

L'injection faite dans la veine marginale de l'oreille du lapin, on prenait un nouveau tracé et ainsi environ toutes les 10 minutes jusqu'à la fin du rouleau du papier sensible. Ce papier développé nous donnait les tracés que nous publions.

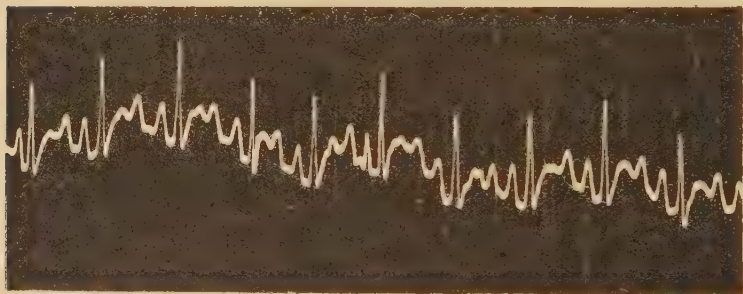
a) Dans nos premières expériences, en nous servant de doses faibles $1/8$ et $1/4$ de milligramme, nous avons obtenu des électro-cardiogrammes comparables. Nous en décrivons un seul dont nous reproduisons deux parties : une représentant le tracé du cœur de lapin normal, l'autre 20 minutes après l'injection.

EXPÉRIENCE DU 12 FÉVRIER. — Injection de $1/4$ de milligramme d'ouabaïne.

Avant l'injection. — Les ondulations P et T sont nettement visibles ; T est diphasique, R est un peu moins visible. P et T sont de hauteurs sensiblement égales mais inférieures à R, dont la hauteur est égale à 9^{mm} ; la longueur d'une révolution cardiaque distance séparant deux R successifs est de 7 millimètres.



20 minutes après l'injection. — Les ondulations P, R et T, sont nettement marquées et augmentées. P est plus petit que T, celui-ci est toujours diphasique. R est mieux marqué et est d'une hau-



teur de 12 millimètres. La distance séparant deux R successifs est de 11 millimètres.

b) Dans les expériences suivantes, nous nous sommes servi de doses plus fortes allant de $1/2$ de milligramme à $7/8$ de milligramme.

EXPÉRIENCE DU 14 FÉVRIER. — Dose $1/2$ milligramme.

Avant l'injection. — La distance séparant deux ondulations R successives est de 7 à 8 millimètres. Les ondulations P, R et T, sont très nettement visibles. T est diphasique ; R a une hauteur le plus souvent égale et quelquefois supérieure à T.

Pendant l'injection. — La distance séparant deux ondulations R est augmentée et devient égale à 10 ou 11 millimètres, mais la hauteur relative des trois ondulations principales se maintient comme précédemment.

4 minutes après l'injection. — Le tracé se modifie considérablement ; les ondulations P ne sont plus visibles, R a une faible hauteur, mais S très accentuée atteint la longueur qu'avait R précédemment, T est toujours positif et diphasique. En somme, le tracé présente alors l'aspect d'une suite non interrompue d'extra systoles, ayant pour point de départ la pointe du cœur ou le ventricule gauche. Distance de deux S successifs, 10 millimètres.

20 minutes après l'injection. — Le tracé se reproduit à peu près identiquement au précédent, avec la différence que les ondulations S n'ont pas toutes la même longueur et que leur distance est beaucoup plus courte ; 6 à 7 millimètres.

EXPÉRIENCE DU 28 FÉVRIER. — Dose 5/6 milligramme.

Pendant l'injection. — Les ondulations R et T sont nettes mais de faible hauteur, P n'est pas isolé à sa place habituelle, on remarque surtout un tremble-

ment avec des ondulations secondaires, 8 à 10 par révolution cardiaque. Il s'agit vraisemblablement de fibrillations de l'oreillette. Distance de 2 R, 13 millimètres.

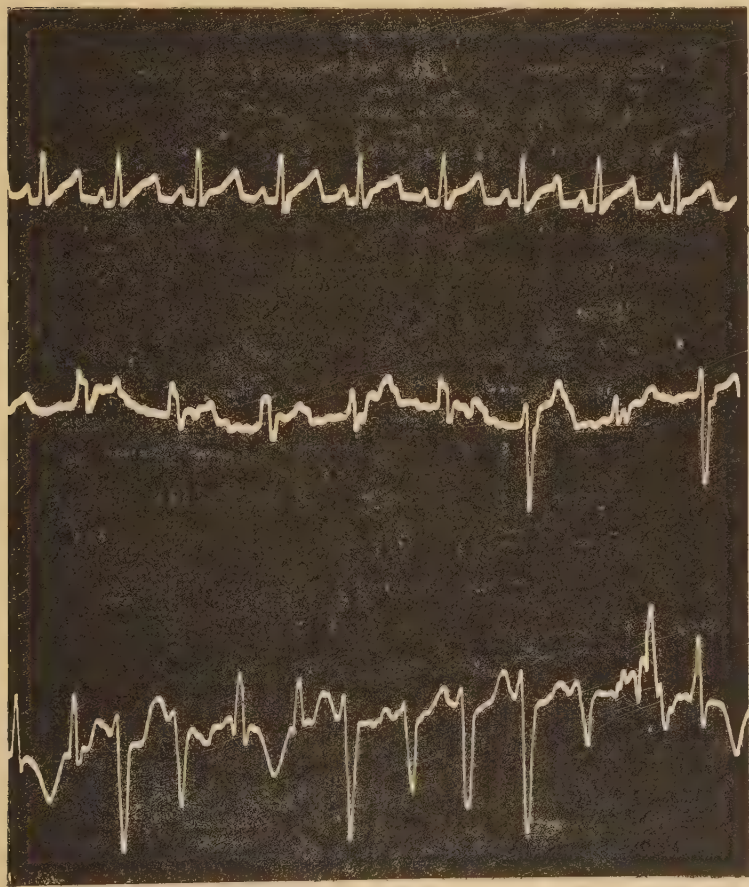
25 minutes après. — Le tracé est complètement modifié et l'on n'y voit plus que rarement des complexes ventriculaires normaux. L'ondulation de l'oreillette n'est pas non plus nettement visible le plus souvent. On retrouve comme dans l'expérience précédente des ondulations ressemblant à des extrasystoles.

EXPÉRIENCE DU 4 MARS. — Dose $7/8$ de milligramme d'ouabaine.

Avant l'injection. — Les trois ondulations principales sont très apparentes. L'ondulation P le plus souvent d'une hauteur inférieure à T. La distance qui sépare les ondulations R est comprise entre 8,5 et 9,5.

Pendant l'injection. — Pas de modifications dans la hauteur relative des trois ondulations principales, mais la distance qui sépare les ondulations R voisines est nettement agrandie et comprise entre 10 et 11 millimètres. A la fin de l'injection le tracé se modifie, les ondulation P sont peu apparentes ou même disparaissent, tandis que R diminue considérablement de hauteur et une petite ondulation supplémentaire se produit toujours entre les deux ondulations ventriculaires R et T, très près de R. La distance qui sépare deux R devient égale à 9 millimètres.

15 minutes après l'injection. — Le tracé change complètement d'aspect. On ne distingue plus nettement l'ondulation T, ni le plus souvent l'ondulation P. Il semble encore que l'on obtient de nom-



Tracé supérieur — Tracé avant l'injection.

Tracé du milieu. — Fibrillation auriculaire.

Tracé inférieur. — Extra-systoles de la pointe et de la base.

breuses extra-systoles ayant pour origine le ventricule droit et la base du cœur, ou la pointe du cœur et le ventricule gauche. On observe en effet sur le tracé des ondulations diphasiques dont la première partie est au-dessus, la deuxième au-dessous de l'horizontale et de temps à autre des ondulations diphasiques dont la première est au-dessous et la seconde au-dessus de l'horizontale.

25 minutes après l'injection. — Le tracé est sensiblement identique au précédent avec des pointes situées tantôt au-dessus tantôt au-dessous de l'horizontale. Il est à remarquer que la hauteur des pointes est beaucoup plus importante dans les deux derniers tracés que la hauteur de R. dans les premiers.

30 minutes après l'injection. — Mêmes constatations ; cependant, les pointes situées au-dessous de l'horizontale sont plus nombreuses, comme si les extra-systoles de la pointe du cœur ou du ventricule gauche étaient plus fréquentes.

Une heure après. — Les trois ondulations principales P, R et T, réapparaissent avec leurs places et leurs hauteurs relatives. Le tracé présente en outre de grandes ondulations comprenant trois ou quatre révolutions cardiaques et provoquées peut-être par la respiration.

Les électro-cardiogrammes nous amènent à constater des traces très différentes selon que nous nous sommes servi :

1) De doses égales ou inférieures à $1/4$ de milligramme.

2) De doses égales ou supérieures à $1/2$ de milligramme.

1) Dans le premier cas, nous notons : une augmentation de la durée de révolution cardiaque amenant une diminution de la fréquence des pulsations, une augmentation de la hauteur des ondulations P, R et T, surtout de R. Donc, si nous admettons avec Nicolaï que la force électro-motrice d'un muscle dépend de son tonus, nous avons une augmentation du tonus cardiaque.

Constatations qui confirment les déductions que nous avons tirées de l'examen des cardiogrammes obtenus avec des doses d'ouabaine semblables.

2) Dans le deuxième cas nous voyons que la durée de la révolution cardiaque est très peu augmentée, mais nous enregistrons des tracés complètement modifiés. Fibrillation ou disparition de l'ondulation auriculaire P. Apparition d'extra-systoles, principalement d'extra-systoles prenant naissance à la pointe ou dans le ventricule gauche.

Nous remarquons que la hauteur des pointes de ces extra-systoles est beaucoup plus importante que la hauteur de R normale. Or, nous pouvons admettre avec Nicolaï que l'extra-systole dont l'électrocardiogramme est plus grand que celui de la systole normale est une contraction au moins aussi forte qu'une systole ordinaire.

Les cardiogrammes obtenus avec des doses sem-

blables nous avaient amené à des déductions analogues.

Nous aurions donc deux modes d'action de l'ouabaïne.

Un à dose faible thérapeutique : action sur la contractibilité et le tonus cardiaque avec inactivité sur l'excitabilité et la contractibilité du cœur.

Un autre à dose forte, dose toxique : action toujours sur la contractibilité et le tonus, mais avec des troubles de la conductibilité et de l'excitabilité.

Modes d'actions différents, constatés par Anehan pour d'autres médicaments et qui l'avaient amené à conclure que : chaque médicament produit dans l'organisme deux effets : un effet primitif en quelque sorte imposé à l'organisme par le médicament et un effet secondaire opposé au premier constituant une action de défense contre ce médicament.

III. — ETUDE MACROSCOPIQUE DU CŒUR D'UN LAPIN
MORT A LA SUITE D'UNE INJECTION D'OUABAINÉ.

Un lapin étant mort au cours d'une expérience, nous pûmes en faire l'autopsie.

Ce lapin mourut à la 10^e injection. L'autopsie fut faite immédiatement.

On constate de l'œdème pulmonaire.

On trouve un cœur nettement hypertrophié, l'hypertrophie semble être surtout considérable du côté gauche. Le ventricule gauche est contracté en systole, la pointe arrondie déjetant en dehors le ventricule droit.

En ouvrant le cœur on le trouve plein de caillots. Vide, il pèse 25 grammes. On ne trouve pas de lésions athéromateuses, mais on trouve à la surface du ventricule gauche un petit dépôt fibrineux comme dans une péricardite au début.

L'hypertrophie du cœur et principalement du cœur gauche de ce lapin soumis pour la 10^e fois à l'action de l'ouabainé, hypertrophie conséquence d'un travail anormal et répété du cœur, montre par là même une action cardiaque énergique du glucoside.

CHAPITRE III

Action sur l'élimination urinaire

Les strophantus ont une action diurétique connue depuis longtemps. Elle a été étudiée par Bogulowski, chef du laboratoire du professeur Mayor, de Genève.

Il montra que cette action diurétique n'était pas exclusivement cardio-vasculaire, mais aussi cellulaire et de nature irritative. Le rein des animaux qui en avaient reçu de fortes doses présentait au microscope des modifications en rapport avec une irritation congestive manifeste. Cette action sur l'épithélium rénal peut expliquer l'albuminurie et l'hématurie dont ont été frappés quelques malades soumis à l'action des strophantus.

Dujardin-Beaumetz prétend que la strophantine issue du strophantus Kombé ne serait pas diurétique.

L'ouabaine d'Arnaud possède une action diurétique signalée par Vaquez et Lutembacher en 1917.

Pour vérifier ce pouvoir diurétique de l'ouabaïne Arnaud, nous nous sommes servi d'un lapin du poids de 3 kilos 200. Le lapin eut toujours la même nourriture, qualité et quantité, durant tout le temps de nos expériences. Les urines furent recueillies soigneusement et toutes les 24 heures nous fîmes le dosage : de l'urée, des chlorures et des phosphates, ainsi que la recherche de l'albumine.

URINES RECUEILLIES	DATES ET DOSES DES INJECTIONS	VOLUME	URÉE	CHLORURES	PHOSPHATES	ALBUMINE
Du 10 au 11..		200	2,87	1,76	0,05	Pas de trace.
Du 11 au 12..	12 — injection de 1/4 milligr.	200	2,86	1,754	0,04	
Du 12 au 13..		250	2,86	4,375	0,425	
Du 13 au 14..	14 — injection de 1/2 milligr.	340	3,14	5,610	0,408	
Du 14 au 15..		220	3,46	3,16	0,15	
Du 15 au 16..		220	3,46	3,16	0,15	
Du 16 au 17..		270	4,05	3,57	0,16	
Du 17 au 18..		450	6,43	5,26	0,39	
Du 18 au 19..	19 — injection de 1/2 milligr.	280	3,84	2,62	0,17	
Du 19 au 20..		260	3,34	2,73	0,28	
Du 20 au 21..		285	3,68	3,16	0,07	
Du 21 au 22..		380	5,04	4,63	0,23	
Du 22 au 23..		360	5,32	4,89	0,24	
Du 23 au 24..		380	5,32	5,12	0,324	
Du 24 au 25..		450	6,10	6,12	0,405	
Du 25 au 26..		390	4,74	5,21	0,234	
Du 26 au 27..		320	3,32	4,198	0,179	
Du 27 au 28..		280	3,12	3,15	0,10	
Du 28 au 29..		220	2,90	2,04	0,069	

Le tableau ci-dessus montre le résultat de ces analyses. Les quantités indiquées sont celles éliminées en 24 heures.

Nous constatons une augmentation de la quantité de l'urine éliminée, ainsi que de l'urée, des chlorures et des phosphates. Cette augmentation marquée, sauf pour l'urée, à la suite de la première injection, devient très sensible après les deuxième et troisième. Au maxima atteint : le volume est passé de 200 centimètres cubes à 450; l'urée de 2 grammes 36 à 6 grammes 43 ; les chlorures de 1 gramme 754 à 6 grammes 12 ; les phosphates de 0,04 à 0,425. Jamais nous n'avons trouvé de trace d'albumine.

Nous avons pu, grâce à l'amabilité de M. le professeur Mouriquand, faire l'analyse des urines d'une malade de son service à laquelle il fit de l'ouabaïne.

Cette jeune fille, âgée de 12 ans, était entrée à l'hôpital de la Charité, le 15 décembre 1919, pour dyspnée et palpitations. Dans ses antécédents personnels, on trouve, en 1918, une crise légère de rhumatisme articulaire aigu. L'examen révéla un souffle à propagation lointaine, des frottements, le signe de Jossierand, enfin des signes de péricardite. Elle avait des crises d'asystolie et possédait un foie volumineux.

Elle fut soumise alternativement à l'action de la digitaline et du salicylate de soude.

Au mois de janvier 1920, léger œdème qui dispa-

raît sous l'action de la théobromine, que l'on continue.

Malgré cela, au début de mars, les urines de la malade diminuent et tombent à 300^{cc} par 24 heures.

M. le professeur Mauriquand décide de faire de l'ouabaïne. Une première injection de 1/6 de milligramme est faite le 4 mars, une deuxième de 1/4 de milligramme est faite le 7 mars.

Nous résumons nos analyses dans le tableau ci-dessous :

URINES RECUEILLIES	DATES ET DOSES DES INJECTIONS	VOLUME	URÉE	PHOSPHATES.	CHLORURES	ALBUMINE
Du 2 au 3....		440	10,75	3,45	0,190	Pas de trace.
Du 3 au 4....	4 — injection de 1/6 milligr.	420	10,01	3,99	0,1858	
Du 4 au 5....		480	9,58	6,00	0,8264	
Du 5 au 6....		700	8,55	7,80	0,728	
Du 6 au 7....	7 — injection de 1/4 milligr.	780	6,71	10,01	0,780	
Du 7 au 8....		810	4,62	4,70	0,4374	
Du 8 au 9....		1000	13,50	11,11	1,0	
Du 9 au 10....		1250	17,11	13,89	1,425	
Du 10 au 11..		1250	17,00	12,75	1,210	
Du 11 au 12..		1050	16,50	12,25	1,100	
Du 12 au 13..		1100	16,95	11,32	1,020	
Du 13 au 14..		1100	16,40	11,10	1,00	
Du 14 au 15..		1000	14,20	9,20	0,795	

La quantité d'urine éliminée en 24 heures augmente dès la première injection, ainsi que les chlorures et les phosphates. L'urée seule n'est augmentée qu'après la deuxième. Nous n'avons jamais trouvé d'albumine.

Indications générales de l'emploi de l'Ouabaïne

Nous allons examiner brièvement les circonstances dans lesquelles l'emploi de l'ouabaïne s'impose :

1° Dans les cas d'insuffisance aiguë du cœur qui affecte de préférence les cavités gauches et où nous trouvons comme manifestations principales l'accès d'angine de poitrine de décubitus avec sa douleur violente ou l'accès d'œdème pulmonaire avec une expectoration sanglante et albumineuse ;

2° Dans la dilatation aiguë des cavités droites à la suite de fatigues prolongées ou d'efforts intempé-
rants chez des sujets atteints de lésions mitrales ;

3° Dans les cas d'insuffisance cardiaque avec as-
thénie progressive qui survient à la suite des cardio-
pathies valvulaires, des myocardites subaiguës, de la
symphyse du péricarde ;

4° Chez les individus atteints de lésions mitrales,
principalement de rétrécissement avec douleur sié-
geant le long de l'omoplate à sa partie supérieure.
L'oreillette ayant des difficultés pour accommoder
ses efforts au surcroît de travail imposé par la lésion
valvulaire ;

5° Chez les sujets atteints de lésions mitrales lorsqu'il y a coexistence avec les phénomènes de l'insuffisance cardiaque d'un ralentissement périodique du pouls.

En résumé, l'ouabaine doit être employée dans tous les cas où il s'agit d'agir sur la tonicité du myocarde.



Conclusions

I. — Action sur la respiration :

a) Action faible, bénigne et négligeable, consistant en un léger trouble du rythme respiratoire en faisant les injections lentement et en n'arrivant à de fortes doses que progressivement.

b) Arrêt momentané ou définitif de la respiration avec mort possible si l'injection est faite vite ou si pour la première fois on se sert d'une trop forte dose.

II. — Action sur le cœur :

a) A doses faibles l'ouabaïne agit sur le tonus et la contractibilité cardiaque, en amenant un renforcement de la systole et un ralentissement des pulsations.

b) A doses fortes, elle provoque un renforcement de la systole, un très léger ralentissement du rythme, mais surtout la production d'une grande quantité d'extra-systole en agissant très probablement sur l'excitabilité et la conductibilité du myocarde, en même temps que sur son tonus et sa contractibilité.

III. — Action sur l'élimination urinaire :

Nos expériences chez le lapin et nos observations sur les malades, nous ont montré que l'ouabaïne amène une diurèse nette et importante, avec augmentation de l'urée et surtout des chlorures et des phosphates, sans produire aucune irritation rénale.

LE DOYEN,

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Hugueney *J. Cariz*

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 26 avril 1920

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Joirey

Index Bibliographique

- ARNAUD. — Comptes rendus, séances de l'Académie des sciences, 30 juillet 1888. — 31 décembre 1888. — 24 janvier 1898. — 25 avril 1898. — 6 juin 1898. — 27 juin 1898.
- CATHELINÉAU. — Thèse de pharmacie, Paris, 1890.
- CLAUDE BERNARD. — Leçons de physiologie expérimentale, Paris, tome I.
- DUFOUR et SEMELÆGNE. — *Journal des Patriciens*, janvier 1920.
- DUPUY. — Glucosides.
- LARDY et GALLOIS. — Comptes rendus, tome LXXXIV.
- JOSUÉ. — La semiologie cardiaque actuelle, 1920.
- GALLAOURDIN. — Les effets alternants d'Anehrnan, étude de physiologie thérapeutique, 1913.
- GLEYS. — Compte rendu de l'Académie des sciences, 30 juillet 1888.
- MAYOR. — Les médicaments cardiaques, Bibliothèque de thérapeutique Gilbert et Carnot.
- POTAILLEN et CARVILLE. — *Archives physiologiques et pathologiques*, 1871-72.
- ROCHEBRUNE (DE) et ARNAUD. — Mission Revoil, ministère de l'instruction publique, mars 1882.
- VAQUEZ et LULEMBACHER. — *Archives des maladies du cœur*, avril 1916. — Août 1917. — Octobre 1917. — Octobre 1918.

VAQUEZ et LULEMBACHER. — *Bulletin de l'Académie de médecine*, 20 mars 1917.

NICOLAÏ. — *Compte rendu du congrès international d'électro-radiologie*, Lyon 1914.

